

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : A61K 9/06, 9/70, 31/57	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/48477 (43) Date de publication internationale: 30 septembre 1999 (30.09.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00680 (22) Date de dépôt international: 23 mars 1999 (23.03.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/03533                      23 mars 1998 (23.03.98)                      FR (71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): LAB-ORATOIRE THERAMEX [MC/MC]; 6, avenue Prince-Héréditaire-Albert, MC-98000 Monaco (MC). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): LANQUETIN, Michel [FR/FR]; Chemin Soanes, Quartier de l'Adrech - Laghet, F-06340 La Trinité (FR). PARIS, Jacques [FR/FR]; Bâtiment E, Porte 1, Le Clos de Cimiez, 31, avenue Cap de Croix, F-06100 Nice (FR). THOMAS, Jean-Louis [FR/FR]; 16, rue Gabriel Peri, F-94220 Charenton le Pont (FR). (74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Cabinet Gefib, 85, rue Anatole France, F-92300 Levallois Perret (FR).	(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CU, CZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, TR, US, VN, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: TOPICAL HORMONAL COMPOSITION WITH SYSTEMIC EFFECT		
(54) Titre: COMPOSITION HORMONALE TOPIQUE A EFFET SYSTEMIQUE		
(57) Abstract		
<p>The invention concerns the field of therapeutic chemistry and more particularly the production of novel galenic forms designed to be applied on the skin. More specifically, it concerns a topical hormonal composition with systemic effect to remedy progesterone deficiency in the pre-menopausal woman and as hormonal substitute for the post-menopausal woman. The invention is characterised in that it comprises, as active principle, a gestagenic derived from 19-nor progesterone, a carrier for systemic passage of said active principle selected from the group consisting of a solubilizing agent, an agent promoting absorption, a film-forming agent, a gelling agent or their mixtures, associated or mixed with appropriate carriers for producing a gelled and/or film-forming pharmaceutical form.</p>		
(57) Abrégé		
<p>La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus spécialement à la réalisation de nouvelles formes galéniques destinées à être appliquées sur la peau. Elle a plus particulièrement pour objet une composition hormonale topique à effet systémique pour la correction des carences en progestérone chez la femme non ménopausée et pour une substitution hormonale chez la femme ménopausée, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, un progestatif dérivé de la 19-nor progestérone, un véhicule permettant le passage systémique dudit principe actif choisi dans le groupe constitué par un agent solubilisant, un agent promoteur d'absorption, un agent filmogène, un agent gélifiant ou leurs mélanges, en association ou en mélange avec des excipients appropriés pour la réalisation d'une forme pharmaceutique gélifiée et/ou filmogène.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## COMPOSITION HORMONALE TOPIQUE A EFFET SYSTEMIQUE

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus spécialement à la réalisation de nouvelles formes galéniques destinées à être appliquées sur la peau.

5

La présente invention a plus particulièrement pour objet des préparations galéniques dont le principe actif est un progestatif de synthèse, destinées à être appliquées sur la peau afin d'obtenir un effet systémique hormonal chez la femme avant et après la ménopause.

10 Ainsi, l'invention concerne une composition hormonale topique à effet systémique.

Les progestatifs de synthèse ainsi que la progestérone naturelle sont habituellement utilisés par voie orale pour la correction des insuffisances lutéales chez la femme non ménopausée et pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

15

Le brevet français 2.271.833 décrit notamment des compositions hormonales pour la correction des carences progestatives chez la femme préménopausée ou ménopausée, destinées à l'administration par voie orale.

20 Cependant, la voie orale n'est pas sans présenter quelques inconvénients pour la progestérone naturelle, mais aussi pour les progestatifs de synthèse. D'une part, elle oblige à administrer des doses assez importantes afin de compenser la dégradation du principe actif lors du passage à travers l'intestin et dans le foie (effet dit « de premier passage »). D'autre part, elle ne donne pas des taux plasmatiques constants au cours du temps puisque la prise orale est suivie par un pic  
25 plasmatique au cours duquel les concentrations sanguines sont transitoirement élevées.

La progestérone naturelle est parfois administrée par voie percutanée. Cette voie produit seulement des effets locaux, mais elle ne permet pas d'obtenir une imprégnation à distance des tissus cibles, notamment de la muqueuse utérine. La raison en est la dégradation rapide de  
30 l'hormone par les enzymes du tissu sous-cutané, qui ne permet pas d'atteindre des taux plasmatiques suffisants pour engendrer une action hormonale systémique.

Beaucoup de progestatifs de synthèse présentent le même inconvénient et ne peuvent être utilisés par voie percutanée pour obtenir un effet systémique. Seul fait exception l'acétate de  
35 noréthistérone administré dans des patches.

La fonction de barrière protectrice de la peau contre les agressions extérieures la rend difficilement perméable vis-à-vis de nombreuses substances et ne laisse pénétrer les molécules médicamenteuses que sous certaines conditions : taille et nature de la molécule, solubilité, stabilité, nature du véhicule contenant la molécule, etc.

- 5 Ainsi, la libération d'un principe actif à partir d'un véhicule et sa pénétration à travers la peau jusque vers la circulation sanguine ou lymphatique dépend de nombreux paramètres physico-chimiques et/ou physiologiques.

- 10 Dans la présente invention, la nature même du principe actif (progestatif de synthèse) présente le principal obstacle à la pénétration percutanée : le problème majeur qui se pose est sa faible diffusion à travers l'épiderme du fait de son caractère lipophile. Le choix du véhicule utilisé dans les compositions aura donc une grande importance sur la pénétration percutanée et l'activité thérapeutique de la molécule.

- 15 Ainsi, les compositions topiques selon l'invention permettent un effet systémique par optimisation du passage percutané d'un progestatif de synthèse dérivé de la 19-nor progestérone.

- 20 Les compositions topiques selon l'invention contiennent à titre de principe actif un progestatif de synthèse dérivé de la 19-nor progestérone et des excipients permettant d'optimiser le passage percutané du principe actif.

- La présente invention a plus spécifiquement pour objet une composition hormonale topique à effet systémique pour la correction des carences en progestérone chez la femme non ménopausée et pour une substitution hormonale chez la femme ménopausée, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- 25 - à titre de principe actif, un progestatif dérivé de la 19-nor progestérone,  
- un véhicule permettant le passage systémique dudit principe actif choisi dans le groupe constitué par un agent solubilisant, un agent promoteur d'absorption, un agent filmogène, un agent gélifiant ou leurs mélanges,  
en association ou en mélange avec des excipients appropriés pour la réalisation d'une forme  
30 pharmaceutique gélifiée et/ou filmogène.

Les compositions conformes à l'invention pourront donc se trouver sous forme de gel, de gel filmogène ou de solution filmogène.

Le progestatif dérivé de la 19-nor progestérone utilisé dans la présente invention est le nomégestrol et/ou un de ses esters ou éthers.

Un exemple d'éther de nomegestrol est l'éther tétrahydropyranique de nomegestrol.

Un exemple d'ester de nomegestrol est l'acétate de nomegestrol, qui est un progestatif de  
5 synthèse actif par voie orale, dont l'action réside dans la correction des troubles gynécologiques  
provoqués par l'insuffisance d'hormones lutéinisantes.

Administré à l'aide des compositions conformes à l'invention, l'acétate de nomégestrol est  
capable de traverser la peau et de passer dans la circulation sanguine pour donner des taux  
10 plasmatiques détectables à l'aide des méthodes utilisées pour le doser dans les milieux  
biologiques. Les concentrations plasmatiques observées se maintiennent en plateau après  
l'application cutanée en raison de l'effet réservoir de la peau.

Les taux plasmatiques d'acétate de nomégestrol obtenus avec les compositions qui font l'objet de  
15 la présente invention sont à même de créer un effet hormonal sur les tissus situés à distance du  
lieu d'application et notamment sur l'endomètre.

L'acétate de nomégestrol ainsi administré de façon réitérée génère une action thérapeutique  
lorsqu'il est donné à des femmes non ménopausées souffrant d'une symptomatologie liée à une  
20 insuffisance en progestérone ou à des femmes ménopausées soumises à une estrogénothérapie  
substitutive.

Selon la présente invention, le nomegestrol ou un de ses esters ou éthers est présent en une  
quantité variant de 0,05 à 1 % en poids de la composition totale. De préférence, le nomegestrol  
25 ou un de ses esters ou éthers est présent en une quantité variant de 0,1 à 0,8 % en poids de la  
composition totale. Les compositions topiques à effet systémique préférées selon l'invention, sont  
celles contenant une quantité de nomegestrol ou d'un de ses esters ou éthers de 0,4 % en poids de  
la composition totale.

30 Les agents solubilisants et les agents promoteurs d'absorption ont des modes d'action qui sont  
différents mais permettent tous les deux de favoriser la pénétration à travers la peau du principe  
actif.

Les agents solubilisants, par une action sur l'activité thermodynamique de la molécule active,  
améliorent la solubilité du principe actif et modifient son affinité pour la peau.

Les agents promoteurs d'absorption, par des modifications au niveau de la structure de la barrière cutanée diminuent la résistance à la diffusion.

Cependant, il n'y a pas de relation directe entre amélioration de la solubilité du principe actif dans le véhicule et augmentation de son passage percutané. En effet, l'utilisation d'agents améliorant la solubilité du principe actif augmente également son affinité pour le véhicule et donc diminue le plus souvent sa diffusion à travers la peau.

Ainsi, pour que la solubilité du principe actif dans un véhicule puisse être totale, il doit y avoir une certaine affinité pour celui-ci ; néanmoins, elle ne doit pas être trop importante afin que le partage du principe actif s'oriente vers sa diffusion à travers la peau.

Selon la présente invention, des exemples d'agents solubilisants appropriés sont l'eau, les alcools, le propylèneglycol, le polyéthylène glycol, le polyéthylène 20 sorbitane mono-oléate (commercialisé par exemple sous la dénomination Polysorbate 80 DF), un glycéride en C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> polyoxyéthyléné glycosylé (commercialisé par exemple sous la dénomination Labrasol®) ou leurs mélanges.

On emploie généralement, à titre d'agent solubilisant, un mélange de solvants ou d'agents solubilisants précités, qui, par une synergie d'action, est plus efficace que l'un d'eux utilisé seul. De préférence, l'agent solubilisant est choisi dans le groupe constitué par l'eau, les alcools, le propylèneglycol, un glycéride en C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> polyoxyéthyléné glycosylé ou leurs mélanges.

Ainsi, on pourra par exemple employer, à titre d'agent solubilisant, un mélange binaire éthanol à 95° / eau, dans lequel le pourcentage d'éthanol à 95° varie de 30 à 50 %, et plus particulièrement un mélange binaire éthanol à 95° / eau dans lequel le pourcentage d'éthanol à 95° est de 45%.

Cependant, des exemples particulièrement préférés d'agent solubilisant appropriés pour la composition topique à effet systémique selon l'invention, sont :

- un mélange ternaire éthanol à 95° / eau / propylèneglycol, dans lequel le pourcentage d'éthanol à 95° varie de 30 à 50 %, celui d'eau de 30 à 60 %, et celui de propylèneglycol de 2 à 20 % ;
- de préférence, le pourcentage d'éthanol à 95° est de 45 %, celui d'eau de 45 %, et celui de propylèneglycol de 8 %,
- un mélange quaternaire éthanol à 95° / eau / Labrasol® / propylèneglycol, dans lequel le pourcentage d'éthanol à 95 ° varie de 30 à 50 %, celui d'eau de 30 à 60 %, celui de Labrasol® de 3 à 7 % et celui de propylèneglycol de 2 à 20 % ;

de préférence, le pourcentage d'éthanol à 95° est de 45 %, celui d'eau de 33,5 %, celui de Labrasol® de 5 % et celui de propylèneglycol de 15 % ;

Parmi les substances considérées comme des agents promoteurs d'absorption, ou « enhancers »,  
5 les plus utilisés sont les dérivés du glycol, des sulfoxides, des tensioactifs, des acides gras et des dérivés terpéniques.

A titre d'exemple d'agents promoteurs d'absorption, on pourra citer l'acide oléique, l'alcool oléique, un triglycéride des acides caprique et caprylique (par exemple, celui commercialisé sous  
10 la dénomination Miglyol 812®), le myristate d'isopropyle, le dipelargonate de propylèneglycol, le 2n-nonyl-1,3-dioxolane, le myristate d'octyl dodécyle, l'isopropylidène glycérol (par exemple celui commercialisé sous la dénomination Solkétal), l' $\alpha$ -tocophéryl polyéthylèneglycol 1000 succinate (par exemple celui commercialisé sous la dénomination Vitamine E TPGS), l'éther monoéthylique du diéthylène glycol (par exemple celui commercialisé sous la dénomination  
15 Transcutol®).

L'agent promoteur d'absorption convenant plus particulièrement dans la présente invention est choisi dans le groupe constitué par l'isopropylidèneglycérol, l' $\alpha$ -tocophéryl polyéthylèneglycol 1 000 succinate et l'éther monoéthylique du diéthylène glycol.

20 L'agent promoteur d'absorption cependant préféré est l'isopropylidèneglycérol.

Les formes envisagées pour assurer la pénétration percutanée du principe actif seront soit des gels, soit des préparations gélifiées occlusives.

Le choix des agents gélifiants et des agents filmogènes est également important dans les  
25 compositions selon l'invention.

Les agents gélifiants sont des substances qui épaississent et modifient la viscosité d'un véhicule liquide constituant ainsi un réseau colloïdal tridimensionnel, le gel.

Il existe plusieurs sortes d'agents gélifiants : les agents gélifiants naturels (minéraux, végétaux, animaux), les agents synthétiques et les agents semi-synthétiques.

30

Des exemples d'agents gélifiants naturels sont la gomme guar, les extraits d'algues (les alginates, les carraghénates, la gélose), les polysaccharides (la gomme xanthane, la gomme arabique, la gomme adragante), les amidons, les pectines, etc.



Des exemples d'agents gélifiants synthétiques ou semi-synthétiques sont les dérivés cellulosiques, notamment ceux obtenus par estérification ou par éthérification de la cellulose, et les dérivés acryliques. Dans la catégorie des dérivés acryliques, on classe les carbomères, les polycarbophiles, les acrylates.

- 5 Dans la présente invention, l'agent gélifiant est choisi dans le groupe constitué par les dérivés cellulosiques et les dérivés acryliques.

Parmi les dérivés cellulosiques, on trouve :

- les méthylcelluloses (Methocel, Metolose),
- 10 - les éthylcelluloses (Ethocel, Aquacoat®)
- les hydroxypropylméthylcelluloses (Kenal Methocel, Hypromelose),
- les hydroxyéthylcelluloses (Cellosize, Natrosol),
- les hydroxypropylcelluloses (Klucel),
- les carboxyméthylcelluloses sous forme sodique ou calcique (Akucell, Nymcel Tylose CB),

15

Le choix d'un polymère se fait dans la gamme Métolose, de la firme Shin Etsu. Pour chacun de ces types, il existe différents degrés (ou grades) en fonction des substituants et du degré de substitution qui donnent aux solutions de polymères des viscosités différentes. Il existe une classification des celluloses en fonction de leur potentiel adhésif. Le choix du grade est important car le pouvoir adhésif du dérivé cellulosique varie en fonction de celui-ci.

20

Selon la présente invention, un dérivé cellulosique particulièrement approprié est l'hydroxypropylméthylcellulose, et tout particulièrement l'hydroxypropylméthylcellulose de grade 60 SH 4000. En effet, le grade 60 SH présente les spécifications les mieux adaptées : une bonne solubilité dans les solvants organiques et une résistance élevée aux électrolytes. Il permet également d'obtenir des gels transparents.

25

Parmi les dérivés acryliques on retiendra notamment, selon la présente invention, les carbomères, et notamment ceux commercialisés sous les dénominations Carbopol ® ou Synthalen ®.

Les carbomères donnent des formulations stables dans le temps et confèrent à la formulation des propriétés rhéologiques reproductibles du fait de leur nature synthétique.

30

L'existence de différents degrés ou grades tient à la différence du poids moléculaire, au degré de réticulation, à la nature des arrangements moléculaires et au solvant de polymérisation.

Ainsi, parmi les différents grades de carbomère, on pourra citer ceux commercialisés par la société Goodrich sous les dénominations Carbopol 974 P ®, Carbopol 980 ®, Carbopol 1382 ® et

Carbopol 2020 ®, ou des produits similaires comme les Synthalen de 3 V France, tels quels (Synthalen K, L, M) ou préneutralisés, comme par exemple les Synthalen PNC ®.

Cependant, selon la présente invention, les carbomères commercialisés sous les dénominations Carbopol 980®, Carbopol 1382® et Synthalen K® sont particulièrement appropriés et présentent  
5 des avantages non négligeables, car ils se fluidifient au contact des électrolytes de la peau et évitent ainsi un dépôt de polymère qui risque de faire obstacle au passage du principe actif.

Les agents filmogènes utilisés sont ceux qui sont employés pour réaliser des solutions d'enrobage, de pelliculage car ils sont issus de l'industrie alimentaire ou biomédicale pour la plupart d'entre  
10 eux et permettent d'envisager une application chez l'homme.

Ces agents filmogènes peuvent être classés en différents groupes en fonction de leur solubilité. Quel que soit l'agent filmogène, la qualité du gel filmogène obtenu ou de la solution filmogène obtenue dépend du pourcentage d'agent filmogène, de la nature du solvant, de la présence et de la nature de l'agent plastifiant.

15

Selon la présente invention, l'agent filmogène est choisi dans le groupe constitué par les dérivés cellulosiques, les dérivés méthacryliques et les dérivés de la polyvinylpyrrolidone.

Parmi les dérivés cellulosiques, on pourra citer :

- 20
- l'acétate succinate d'hydroxypropylméthylcellulose, et notamment celui commercialisé par la société Seppic sous la dénomination Aqoat AS-LF®,
  - une dispersion aqueuse d'acétophtalate de cellulose contenant 70 % d'eau, 23 % d'acétophtalate de cellulose et 7 % de poloxamer, et notamment celle commercialisée par la société Seppic sous la dénomination Aquacoat CPD®,
  - 25 • une dispersion aqueuse d'éthylcellulose, d'alcool cétylique et de lauryl sulfate de sodium, et notamment celle commercialisée par la société Seppic sous la dénomination Aquacoat ECD 30®,
  - l'éthylcellulose.

30 Parmi les dérivés méthacryliques, on pourra citer :

- une dispersion aqueuse d'un copolymère anionique d'acide méthacrylique et d'éthyle acrylate (type C), notamment celle contenant 30 % de copolymère sec, 0,7 % de lauryl sulfate de sodium et 2,3 % de Polysorbate 80 NF, et commercialisée sous la dénomination Eudragit L30 D55® (Rohm et Haas),

- un copolymère d'acide acrylique et d'ester méthacrylique (type A), notamment celui commercialisé sous la dénomination Eudragit RL 100® (Rohm et Haas).

Parmi les dérivés de la polyvinylpyrrolidone, on pourra citer :

- 5 • une povidone, de formule  $(C_6H_9NO)_n$  dont le poids moléculaire est de l'ordre de 360 000, commercialisée sous la dénomination Kollidon 90®
- le copolymère polyvinylpyrrolidone / acétate de vinyle 64, de formule  $(C_6H_9NO)_n \times (C_4H_6O_2)_m$  dont le poids moléculaire est :  $(111,1)_n \times (86,1)_m$ .
- les homopolymères d'alcool polyvinylique

10

Dans la présente invention, le dérivé cellulosique particulièrement approprié est l'acétate succinate d'hydroxypropylméthylcellulose, le dérivé méthacrylique particulièrement approprié est une dispersion aqueuse d'un copolymère anionique d'acide méthacrylique et d'éthyle acrylate, et le dérivé de la polyvinylpyrrolidone particulièrement approprié est une povidone.

15

Les compositions hormonales topiques à effet systémique selon l'invention peuvent contenir en outre d'autres excipients qui sont des agents complexants, des agents neutralisants tels que l'édétate disodique (EDTA), la triéthanolamine (TEA) et/ou des agents plastifiants tels que le phtalate de diéthyle, la triacétine.

20

Une composition hormonale topique selon l'invention particulièrement appropriée est une composition sous forme de gel ou de gel filmogène, présentant une quantité de nomégestrol ou d'acétate de nomegestrol de 0,4 % en poids de la composition totale, un pH compris entre 6 et 7, et une viscosité comprise entre 1000 et 2000 mPas.

25

Le procédé de préparation des compositions à effet systémique selon l'invention diffère selon la nature même des compositions que l'on désire obtenir, à savoir un gel, un gel filmogène ou une solution filmogène.

#### • PROCEDE DE PREPARATION DES GELS

30

De même, lors de la préparation de compositions sous forme de gel, le mode de préparation ne sera pas tout à fait le même selon la nature de l'agent gélifiant utilisé. Ainsi, lors de la préparation des gels, on distinguera, en ce qui concerne l'agent gélifiant, les dérivés acryliques synthétiques des dérivés cellulosiques.

### - Préparation à partir de dérivés acryliques

Les étapes importantes de la préparation d'un gel sont la dispersion de l'agent gélifiant dans l'agent solubilisant (dispersion de laquelle dépendra beaucoup la qualité de la préparation obtenue), l'agitation, l'hydratation, le gonflement et enfin la gélification.

#### 5 Dispersion et agitation : mouillage

Le dérivé acrylique est mis en suspension sous agitation dans le solvant (agent solubilisant). L'agitation doit être modérée, faute de quoi le polymère acrylique se dégrade par cisaillement et perd de son efficacité.

#### Hydratation et gonflement des polymères

- 10 Afin d'éviter la formation d'agglomérats partiellement hydratés, il est recommandé d'incorporer les polymères en les tamisant, pour faciliter la mouillabilité et l'hydratation de la poudre et leur permettre de se déployer en réseau. On favorise cette étape en réalisant un mouillage de la poudre au préalable, dans le solvant le plus polaire en cas de système solvant.

#### Gélification : neutralisation de la dispersion obtenue

- 15 Le pH d'une telle suspension est proche de 3 (ce pH est fonction de la concentration en polymère, donc en groupements carboxyliques). On utilise des bases minérales comme les hydroxydes de sodium, de potassium ou d'ammonium lorsque les solvants de la formulation sont aqueux et des bases organiques comme des amines (triéthanolamine, trométhamine ou TRIS etc...) lorsqu'ils sont peu ou pas polaires. L'ajout de ces agents provoque un épaississement spontané par
- 20 formation des sels de résines de polymères, solubles dans l'eau.

Un exemple de préparation d'un gel dont l'agent gélifiant est un dérivé acrylique, se définit en ce que :

- on solubilise l'acétate de nomégestrol et l'EDTA dans le système solvant eau / éthanol à 95° / propylèneglycol en agitant à 300 t/min (# 30 min) ;
- 25 - on disperse le polymère acrylique par petites fractions dans la solution de principe actif en agitant à 100 t/min ;
- on laisse gonfler le polymère acrylique pendant 2 heures sous agitation à 200 t/min ;
- on neutralise la dispersion par de la triéthanolamine dissoute dans une fraction d'eau prélevée sur la quantité à incorporer dans la formulation ; on réduit l'agitation à 100 t/min durant la
- 30 neutralisation pour éviter l'incorporation de bulles d'air ;
- on agite 30 min à 150 t/min pour homogénéiser le gel obtenu.

### - Préparation à partir de dérivés cellulosesiques

Les gels formulés à base de dérivés cellulosiques n'ont pas besoin d'être neutralisés, mais il sera quelquefois nécessaire d'ajuster leur pH au moyen d'amines organiques ou d'hydroxydes minéraux, selon la nature du solvant de formulation.

La viscosité obtenue dépend de la nature et de la quantité de dérivé cellulosique utilisé.

5

Un exemple de préparation d'un gel dont l'agent gélifiant est un dérivé cellulosique, se définit en ce que :

- on solubilise l'acétate de nomégestrol et l'EDTA dans le système solvant eau / éthanol 95° / propylèneglycol en agitant à 300 t/min (# 30 min) ;
- 10 - on disperse le polymère cellulosique par petites fractions dans la solution de principe actif en agitant à 100 t/min ;
- on laisse gonfler le polymère cellulosique 1 heure sous agitation à 250 t/min ;
- on ajuste le pH, si nécessaire, par la triéthanolamine dissoute dans l'eau en agitant à 100 t/min ;
- on agite 30 min à 150 t/min pour homogénéiser le gel obtenu.

15

**• GELS FILMOGENES (ou « GELS FILMANTS ») ET SOLUTIONS FILMOGENES (ou « SOLUTIONS FILMANTES »)**

- 20 De telles formes sont envisagées, car, lors de leur application sur la peau, elles forment, après séchage une sorte de film occlusif, suffisant pour augmenter l'hydratation de la peau et créer de nouveaux sites de passage, et améliorant ainsi la diffusion du principe actif qu'elles contiennent. La forme obtenue devra néanmoins pénétrer ou sécher rapidement tout en laissant un toucher agréable et non collant.
- 25 Les agents filmogènes utilisés dans la présente invention sont en général ceux utilisés pour la réalisation de solutions d'enrobage pour comprimés.

**• PROCEDE DE PREPARATION DES SOLUTIONS FILMOGENES**

- 30 Comme pour les gels, lors de la préparation des compositions sous forme de solution filmogène, le mode de préparation sera différent selon la nature de l'agent filmogène utilisé.

**- Préparation à partir d'un agent filmogène solide :**

Les étapes de la préparation sont :

- Solubilisation d'un agent plastifiant et du principe actif dans le mélange solvant : le temps d'agitation du mélange contenant le plastifiant et le principe actif doit être suffisant pour obtenir une solution.

- Dispersion et solubilisation de l'agent filmogène :

- 5 La dispersion doit se faire par petites fractions, sous agitation vive. L'agitation se poursuit jusqu'à complète solubilisation de l'agent filmogène. La neutralisation de la solution filmogène se fait si nécessaire en fin de fabrication, sous agitation réduite.

10 Un exemple de préparation d'une solution filmogène dont l'agent filmogène est solide, se définit en ce que :

- on agite les quantités d'éthanol, d'eau et de propylèneglycol nécessaires à la formulation à 250 t/min pendant 10 min ;
- on solubilise l'EDTA et l'acétate de nomégestrol dans le mélange obtenu ;
- on ajoute l'agent plastifiant et on agite à 250 t/min pendant 30 min ;
- 15 - on disperse l'agent filmogène par petites fractions en gardant la même agitation, jusqu'à sa complète solubilisation ; et on poursuit l'agitation 1 heure ;
- on ajuste le pH à l'aide d'une solution de triéthanolamine dissoute dans une petite quantité d'eau, prélevée sur la quantité d'eau à incorporer à la formulation, en réduisant l'agitation à 100 t/min ; on homogénéise la solution obtenue pendant 30 min.

20

- Préparation à partir d'un agent filmogène en dispersion aqueuse

Les étapes de la préparation sont :

- Solubilisation et plastification de l'agent filmogène
- Incorporation du mélange renfermant le principe actif et les autres excipients par petites
- 25 fractions, sous agitation vive

La neutralisation se fait en fin de fabrication sous agitation réduite.

Un exemple de préparation d'une solution filmogène dont l'agent filmogène est en dispersion aqueuse, se définit en ce que :

- 30 - on mélange à 250 t/min l'eau et un agent plastifiant ; on agite pendant 30 min ;
- on ajoute par petites fractions la dispersion d'agent filmogène en agitant à 250 t/min, jusqu'à obtention d'une solution homogène de la dispersion ; on poursuit l'agitation 1 heure ;
  - indépendamment, on solubilise l'EDTA et l'acétate de nomégestrol dans le mélange éthanol et propylèneglycol ; on agite jusqu'à totale dissolution ;

- on ajoute par petites fractions la solution alcoolique de principe actif dans la solution aqueuse, sous agitation de 250 t/min ; on agite la solution obtenue pendant 1 heure pour l'homogénéiser ;
- on neutralise la solution par la triéthanolamine dissoute dans l'eau, en réduisant l'agitation ; on homogénéise la solution obtenue pendant 30 min.

5

#### • PROCEDE DE PREPARATION DES GELS FILMOGENES OU FILMS GELIFIES

Les gels filmogènes sont obtenus par gélification des solutions filmogènes.

On commence par préparer séparément deux solutions :

- 10 - une solution aqueuse renfermant un plastifiant solubilisé, dans laquelle on solubilise totalement l'agent filmogène sous agitation vive ;
  - une solution alcoolique contenant les autres excipients de la formulation et dans laquelle on solubilise le principe actif ; on disperse et laisse gonfler l'agent gélifiant.
- Puis, on mélange la solution alcoolique dans la solution aqueuse et on gélifie la solution par la
- 15 triéthanolamine.

Un exemple de préparation d'un gel filmogène se définit en ce que :

- on solubilise l'agent plastifiant dans l'eau ; on agite pendant 30 min à 250 t/min ;
- on disperse l'agent filmogène et on agite à 250 t/min jusqu'à totale solubilisation (dans le cas
- 20 d'un agent filmogène solide) ou homogénéité de la dispersion ; on prolonge l'agitation pendant 1 heure ;
- indépendamment, on solubilise l'EDTA et l'acétate de nomégestrol dans le mélange constitué de propylèneglycol et d'éthanol ; on disperse l'agent gélifiant choisi et on laisse gonfler 2 heures en agitant à 150 t/min ;
- 25 - on mélange la solution alcoolique dans la solution aqueuse et on agite 1 heure à 150 t/min ;
- on neutralise par la triéthanolamine dissoute dans l'eau, en réduisant la vitesse d'agitation à 100 t/min ; on homogénéise le gel obtenu en agitant 30 min.

#### 30 METHODE D'EVALUATION DU PASSAGE PERCUTANE DU PRINCIPE ACTIF

L'efficacité de la composition topique selon l'invention est évaluée en démontrant que le principe actif qu'elle contient diffuse à travers la peau et est résorbé dans la microcirculation en quantité suffisante pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

35

Dans la présente invention, le passage percutané de l'acétate de nomégestrol est évalué par mesure de la radioactivité en utilisant une molécule marquée au carbone 14. La méthode d'évaluation du passage du principe actif utilisant les produits radiomarqués permet de détecter de faibles taux de principe actif, ce qui représente un avantage considérable si l'on considère les faibles quantités qui diffusent à travers la peau.

La peau utilisée au cours des différents essais d'évaluation du passage percutané du principe actif, provient d'interventions de chirurgie plastique abdominale sur des sujets féminins, âgés de 40 à 45 ans. La peau de la femme est débarrassée de l'excès de tissu adipeux, nettoyée puis conservée au congélateur à - 70°C.

Les compositions topiques conformes à l'invention sont destinées à être appliquées principalement sur la peau de l'abdomen, des bras, des cuisses, etc.

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

### **• EXEMPLE I**

La figure 1 illustre le passage percutané du principe actif acétate de nomegestrol (AcN) en fonction de différentes quantités d'acétate de nomegestrol dans les compositions conformes à l'invention.

Les symboles ■ , ♦ , et □ de la figure 1 représentent :

■ Gel 0,11 % d'AcN	♦ Gel 0,4 % d'AcN	□ Gel 0,8 % d'AcN
--------------------	-------------------	-------------------

Ces compositions se trouvent sous forme de gel et leurs formulations sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous :

**Tableau 1**

<i>FORMES</i>	<i>GELS</i>		
FORMULATIONS (en %)			
Nomégestrol Acetate	0,40	0,80	0,11
Propylèneglycol	6,00	6,00	3,00
Transcutol®	5,00	5,00	-
Carbopol 1342®	0,50	0,50	-
Carbopol 940®	/	/	0,75
EDTA	0,05	0,05	0,05
Triéthanolamine (TEA)	0,30	0,30	0,30
Eau déminéralisée	42,75	42,35	45,79
Ethanol	45,00	45,00	50,00
pH (à 1 %)	6,7	6,5	6,7
NOMEGESTROL ACETATE (mg/g)	0,41	0,4	0,403



Le passage percutané du principe actif est évalué par mesure de la quantité cumulée de principe actif en fonction du temps. La quantité de principe actif cumulée représente la totalité de la diffusion du principe actif à travers la peau sur une période déterminée (24 ou 48 h). Dans cet exemple, elle est exprimée en ng.

5

La figure 1 indique clairement que les résultats de diffusion les plus faibles sont obtenus avec le gel à 0,11 % d'AcN.

Ce gel à 0,11 % a été testé dans des essais cliniques préliminaires : cf. exemple IV. Ainsi, il a été établi que ce gel, malgré ses moins bons résultats, permettait tout de même d'obtenir un effet de passage systémique.

10

### • **EXEMPLE II**

#### Etude de la solubilité de l'acétate de nomégestrol (AcN)

15

#### 1) - a) Dans un mélange binaire éthanol à 95° / eau

On détermine le système de solvant en mélange hydroalcoolique qui est le plus efficace.

Tableau 2 : Solubilité de l'acétate de nomégestrol en fonction du pourcentage d'éthanol à 95°

20

% d'éthanol à 95°	Solubilité de l'acétate de nomégestrol en mg/ml
0	0,056
10	0,070
20	0,113
30	0,683
40	2,820
50	7,330
60	17,850
70	24,850
80	29,500
90	26,600
100	32,850

En mélange hydroalcoolique, la solubilité augmente avec le pourcentage d'alcool. Le profil de solubilité montre que celui-ci est assez faible jusqu'à 40 % d'alcool, puis augmente fortement entre 40 et 80 %. Or, le pourcentage d'alcool autorisé pour les formes à usage topique est limité.

Dans ces limites, le système solvant le plus efficace pour solubiliser l'acétate de nomégestrol se situe entre 40 et 60 % d'alcool.

25

- b) Dans un mélange ternaire éthanol à 95° / eau / propylèneglycol

On a déterminé l'effet d'un mélange ternaire de solvants, éthanol / eau (45:55) / propylèneglycol sur la solubilité de l'acétate de nomégestrol.

- 5 On a examiné également la possibilité de diminuer la proportion d'alcool du solvant, grâce à ce mélange ternaire, tout en conservant une solubilité similaire ; on choisit pour cela l'influence du propylèneglycol sur la solubilité dans les systèmes éthanol / eau (40:60 et 30:70).

10 Tableau 3 : Solubilité de l'acétate de nomégestrol dans différents systèmes contenant du propylèneglycol (PG)

% Propylèneglycol	Solubilités (mg/ml)		
	Système I	Système II	Système III
0	0,6	2,9	5,1
2	0,6	2,6	5,1
4	0,5	2,6	5,1
6	0,7	3,0	5,1
8	1,0	3,2	7,7
12	1,1	3,4	7,7
20	1,5	3,9	7,9

Système I :  $\left[ \begin{array}{l} \text{Ethanol } 95^{\circ} : 30 \% \\ \text{Eau déminéralisée} : 70 \% \end{array} \right.$

Système II :  $\left[ \begin{array}{l} \text{Ethanol } 95^{\circ} : 40 \% \\ \text{Eau déminéralisée} : 60 \% \end{array} \right.$

Système III :  $\left[ \begin{array}{l} \text{Ethanol } 95^{\circ} : 45 \% \\ \text{Eau déminéralisée} : 55 \% \end{array} \right.$

Le tableau 3 est illustré par la figure 2.

- 20 Les symboles ■ , ♦ , et ▲ de la figure 2 représentent :

■ Solubilité dans le système I	▲ Solubilité dans le système III
♦ Solubilité dans le système II	

- 25 En mélange ternaire eau / éthanol / propylèneglycol, la solubilité du principe actif est améliorée pour les proportions de 8 % de propylèneglycol pour un mélange à 45 % d'alcool. C'est pour ce système que l'on obtient la meilleure solubilité du principe actif. Le propylèneglycol agit en synergie avec l'alcool, sur la solubilité de l'acétate de nomégestrol.

- c) Dans le mélange éthanol à 95° / eau / Labrasol / propylèneglycol

**Tableau 4 : Solubilité de l'acétate de nomégestrol dans un système contenant du propylèneglycol**

% Propylèneglycol	Solubilité de l'acétate de nomégestrol (mg/ml)
0	9,4
10	9,5
15	10,2

5

Système : {

 Ethanol 95° : 45 %  
 Eau : 50 %  
 Labrasol® : 5 %

- 10 En utilisant le Labrasol® seul à 5 % sans le propylèneglycol, la solubilité augmente par rapport aux résultats obtenus avec le propylèneglycol. On améliore encore cette solubilité en associant propylèneglycol et Labrasol®.

2) - a) Dans un mélange éthanol à 95° / eau / propylèneglycol / Solkétal

15

**Tableau 5 : Solubilité de l'acétate de nomégestrol dans un mélange hydroalcoolique contenant du propylèneglycol et/ou du Solkétal**

% Propylèneglycol	% Solkétal	Solubilité de l'acétate de nomégestrol (mg/ml)
0	3	6,7
0	8	8,6
8	0	7,7
8	3	10,7

- 20 La solubilité de l'acétate de nomégestrol dans le mélange solvant hydroalcoolique en présence de 8 % de Solkétal est supérieure à celle obtenue en présence de 8 % de propylèneglycol seul.
- L'association des deux substances propylèneglycol Solkétal augmente sensiblement la solubilité dans le mélange solvant hydroalcoolique, dans la proportion de 8 % de propylèneglycol / 3% de Solkétal.

25

- b) Dans un mélange éthanol à 95° / eau / propylèneglycol / vitamine E TPGS

**Tableau 6** : Solubilité de l'acétate de nomégestrol dans un mélange hydroalcoolique contenant du propylèneglycol et/ou de la vitamine E TPGS

% Propylèneglycol	% Vitamine E TPGS	Solubilité de l'acétate de nomégestrol (mg/ml)
0	3	7,65
0	8	11,10
8	0	7,70
8	3	12,50

- 5 La solubilité de l'acétate de nomégestrol est améliorée en présence de vitamine E TPGS seule, par rapport au propylèneglycol, pour une même proportion de 8 %. Incorporée à 3 %, elle donne déjà des résultats équivalents au propylèneglycol utilisé à 8 %.

Toutefois, on obtient une solubilité encore meilleure lorsque l'on associe ces deux substances dans la proportion de 8 % de propylèneglycol / 3 % de vitamine E TPGS.

10

- c) Dans un mélange éthanol à 95° / eau / propylèneglycol / Transcutol®

**Tableau 7** : Solubilité de l'acétate de nomégestrol dans un mélange hydroalcoolique contenant du propylèneglycol et/ou du Transcutol®

15

% Propylèneglycol	% Transcutol ®	Solubilité d 'acétate de nomégestrol (mg/ml)
8	0	7,70
8	3	7,95
0	8	10,70
3	8	10,60

- La solubilité de l'acétate de nomégestrol est améliorée en présence de 8 % de Transcutol® seul, par rapport au propylèneglycol à la même proportion. En associant ces deux substances, on obtient une même solubilité si l'on utilise la proportion de 8 % de Transcutol / 3 % de propylèneglycol.

20

La proportion inverse ne permet pas d'améliorer la solubilité du principe actif par rapport à celle obtenue dans le propylèneglycol seul.

#### Conclusion:

- 25 Les mélanges hydroalcooliques contenant :

- 8 % de propylèneglycol et 3 % de Solkétal,

- ou 8 % de propylèneglycol et 3 % de vitamine E TPGS,
- ou 3 % de propylèneglycol et 8 % de Transcutol®,

sont particulièrement appropriés pour une bonne solubilité du principe actif.

### 5 • EXEMPLE III

#### 1/ Etude des formulations sous forme de gels

Parmi les substances choisies pour leurs qualités d'agents promoteurs d'absorption, le Solkétal et la vitamine E TPGS sont particulièrement appropriés puisqu'ils s'avèrent également capables d'améliorer la solubilité de l'acétate de nomégestrol en mélange hydroalcoolique et propylèneglycol. On a étudié l'action promotrice des trois agents promoteurs en les incorporant dans des formulations contenant un gel hydroalcoolique à 45 % d'alcool et renfermant 8 % de propylèneglycol et 3 % de l'agent promoteur. Ces formulations sous forme de gels sont testées en passage percutané.

Les gels retenus répondent aux spécifications de pH, viscosité, titre et aspect.

15

Les quatre gels étudiés sont dénommés « G36-264, G36-276, G32-104 et G37-113 » et leurs formulations sont présentées dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8 :

<i>FORMES</i>	<i>G E L S</i>			
Références	G36-264	G36-276	G32-104 référence	G37-113 référence
Formulations en %				
Nomégestrol Acetate	0,4	0,4	0,4	0,4
Propylèneglycol	8	8	8	8
Transcutol®	/	/	3	3
Solkétal	3	/	/	/
Vit E TPGS	/	3	/	/
HPMC 60SH4000	/	/	/	/
Carbopol 1382®	/	/	0,5	/
Carbopol 980®	0,5	0,5	/	0,6
EDTA Edétate disodique	0,05	0,05	0,05	0,05
TEA	0,4	0,3	0,3	0,25
Kollidon 90®	/	/	/	/
Aqoat AS-LF®	/	/	/	/
Eudragit L30D55®	/	/	/	/
Phtalate de diéthyle	/	/	/	/
Ethanol 95	45	45	45	45
Eau déminéralisée	42,65	42,75	42,75	42,85
pH solution à 1 %	6,9	6,92	6,6	6,37
Viscosité mPa.s	1150	1020	1400	1400
Titre AcN(%)	0,41	0,4	0,403	0,393

La principale différence dans la composition de ces gels réside d'une part dans le choix de l'agent promoteur d'absorption (« enhancer ») et d'autre part dans le choix de l'agent gélifiant qui est soit du Carbopol 980® soit du Carbopol 1382®.

- 5 Le passage percutané du principe actif est évalué par mesure de :
- la quantité cumulée de principe actif en fonction du temps (cf. exemple I),
  - le pourcentage cumulé de principe actif en fonction du temps,
  - et le flux de diffusion de principe actif en fonction du temps.
- 10 Le pourcentage de principe actif cumulé est le pourcentage total de la diffusion du principe actif à travers la peau sur une période déterminée.
- Le flux de diffusion du principe actif s'exprime en  $\mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{h}$  : il permet de déterminer la cinétique de diffusion du principe actif dans le temps.
- 15 La méthode d'évaluation du passage du principe actif utilisée permet également de localiser la distribution de l'acétate de nomegestrol dans les différentes structures cutanées après diffusion.

Le tableau 9 ci-dessous représente le pourcentage cumulé d'acétate de nomegestrol en fonction du temps, ainsi que (cf. les 3 dernières lignes) les lieux de distribution du principe actif dans les structures cutanées, c'est-à-dire la teneur en acétate de nomegestrol dans les différentes couches (épiderme + derme) de la peau.

Tableau 9 :

Temps en h	% cumulé en $\mu\text{g}$			
	G E L S			
	G37-113	G32-104	G36-276	G36-264
	8 % PG 3 % Trans 0,6 % C980	8 % PG 3 % Trans 0,5 % C1382	8 % PG 3 % Vit E 0,5 % C980	8 % PG 3 % Solkétal 0,5 % C980
0	0	0	0	0
2	0,042	0,058	0,105	0,183
4	0,088	0,135	0,193	0,371
6	0,137	0,227	0,275	0,554
8	0,19	0,329	0,347	0,732
10	0,239	0,402	0,405	0,894
24	0,575	1,117	0,667	1,926
Epiderme	10,05	14,82	8,15	16,82
Derme	4,33	6,97	4,68	4,84
Lavage	67,63	61,15	72,69	60,35

Le tableau 9 est illustré par les figures 3 et 4.

La figure 3 représente l'influence de l'enhancer (agent promoteur) et du Carbopol® sur le passage percutané du gel systémique d'acétate de nomégestrol.





Les agents promoteurs suivants sont comparés : Transcutol® (Tr), Solkétal (Sol) et Vitamine E

5 TPGS (Vit E).

Les symboles ■, ▲, ◆ et □ de la figure 3 représentent :

■ G37-113 (3 % Tr)	◆ G32-104 (3 % Tr) - Réf.
▲ G36-276 (3 % Vit E)	□ G36-264 (3 % Sol)

10 La figure 4 représente la répartition de l'acétate de nomégestrol au niveau des structures cutanées.

Les symboles  ,  ,  , et  de la figure 4 représentent :

 G37-113 (3 % Tr)	 G32-104 (3 % Tr) - Réf.
 G36-276 (3 % Vit E)	 G36-264 (3 % Sol)

15 A partir des valeurs de pourcentage cumulé de principe actif, on peut en déduire celles de quantité cumulée et de flux de diffusion.

La figure 5 représente le flux de diffusion d'acétate de nomegestrol en fonction du temps.

Les symboles ■, ▲, ◆ et □ de la figure 5 ont la même signification que ceux de la figure 3.

20 La cinétique de diffusion de l'acétate de nomegestrol avec les compositions sous forme de gels est de type patch, à diffusion constante.

#### Conclusion:

25 Le Solkétal améliore le passage percutané de l'acétate de nomégestrol de façon plus importante que la Vitamine E et que le Transcutol® si l'on compare les résultats obtenus avec ceux du gel G32-104 de référence.

Ainsi, la meilleure diffusion est obtenue lorsque l'on utilise le Solkétal plutôt que la Vitamine E TPGS, alors que la solubilité du principe actif est meilleure pour cette dernière (cf. tableaux 5 et

30 6).

La même remarque peut être faite lorsque l'on est en système hydroalcoolique avec le mélange propylèneglycol / Transcutol® : si l'on considère les quatre combinaisons possibles 8:0 - 8:3 - 3:8 et 0:8, la diffusion obtenue est la meilleure pour le mélange 8:3. Or, c'est pour celui-ci que la solubilité est la moins bonne (cf. tableau 7).

5

Une certaine affinité du principe actif pour le solvant est nécessaire pour sa totale solubilisation. Cependant, elle ne doit pas être trop importante afin que le coefficient de partage entre le véhicule et la peau s'oriente en faveur de la diffusion à travers la peau.

Les essais de diffusion en flux statique sur principe actif radiomarké ont été réalisés pour les gels  
10 contenant les deux types de promoteurs d'absorption retenus, contre deux gels de référence : le gel G32-104 (grade de carbopol différent que G37-113 et les 2 autres), pour lequel la meilleure diffusion a été obtenue et le gel G37-113, de même composition que les deux gels testés (même grade de Carbopol®) contenant du Transcutol®.

Si l'on considère l'action des promoteurs d'absorption retenus sur le passage percutané de  
15 l'acétate de nomégestrol marqué, on observe une nette augmentation de la diffusion en présence de Solkétal par rapport au gel de référence G32-104 renfermant du Transcutol®.

La vitamine E TPGS, utilisée dans les mêmes conditions, n'améliore pas le passage par rapport au gel G32-104. En revanche, si l'on considère le gel G37-113, la diffusion obtenue est légèrement  
20 améliorée avec la vitamine E, et très nettement augmentée avec le Solkétal.

Lorsque l'on observe la répartition quantitative du principe actif (cf figure 4) au niveau des structures cutanées, on retrouve pour le principe actif du gel G36-264 et du gel de référence G32-104, des concentrations similaires au niveau de l'épiderme et du derme. Celle-ci est moins  
25 importante au niveau de l'épiderme pour les gels G37-113 et G36-276.

Les essais ci-dessus confirment également qu'il existe une différence de diffusion de principe actif en fonction du grade de carbomère utilisé dans la formulation (les formulations des gels G37-113 et G32-104 sont quantitativement et qualitativement identiques à cette exception près). Or, il  
30 semble que la diffusion soit meilleure en présence de Carbopol 1382 ®, de même que la localisation au niveau des structures cutanées.

Si l'on considère les résultats obtenus en termes d'adhésion, lors des contrôles réalisés sur ces gels G36-264 et G36-276, on note que le caractère adhésif du gel contenant le Solkétal est



légèrement supérieur à celui du gel contenant la vitamine E. Or, ces deux gels renferment les mêmes proportions des mêmes excipients, à l'exception de la nature du promoteur.

### Conclusion

- 5 Une composition hormonale topique à effet systémique actuellement préférée selon la présente invention est une composition sous forme de gel contenant :

- 0,4 % d'acétate de nomégestrol
- 8 % de propylèneglycol
- 3 % de Solkétal
- 10 - 0,5 % de Carbopol 980 ou 1382®
- 45 % d'éthanol 95°
- 0,05 % d'EDTA, 0,4 % de TEA et qsp 100% d'eau déminéralisée.

### 2 / Etude des formulations sous forme de solutions filmogènes ou filmantes

15

Les 5 solutions filmogènes étudiées sont dénommées « G36-259, G36-261, G36-263, G36-266 et G36-277 » et leurs formulations sont présentées dans le tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10

<i>FORMES</i>	<i>SOLUTIONS FILMOGENES</i>				
Références	G36-259	G36-261	G36-263	G36-266	G36-277
Formulations en %					
Nomégestrol Acetate	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Propylèneglycol	8	8	8	8	8
Transcutol®	/	/	/	/	/
Solkétal	/	/	/	3	/
Vit E TPGS	/	/	/	/	3
HPMC 60SH4000	/	/	/	/	/
Carbopol 1382®	/	/	/	/	/
Carbopol 980®	/	/	/	/	/
EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
TEA	/	0,8	0,3	0,05	0,05
Kollidon 90®	5	/	/	5	5
Aquat AS-LF®	/	10	/	/	/
Eudragit L30D55®	/	/	10	/	/
Phtalate de diéthyle	/	3	2	/	/
Ethanol 95	43,35	40	40	43,25	43,25
Eau déminéralisée	43,2	37,75	39,25	40,25	40,25
pH solution à 1 %	6,25	6,16	6,24	6,83	6,34
Viscosité mPa.s					
Titre AcN(%)	0,41	0,42	0,43	0,40	0,40

La principale différence dans la composition de ces solutions filmogènes réside dans le choix de l'agent filmogène ainsi que dans le choix de l'ajout ou non, d'un promoteur d'absorption ou d'un agent plastifiant.

- 5 Les essais ont été réalisés pour les solutions filmogènes en comparaison avec le gel G32-104 comme référence.

Le tableau 11 ci-dessous représente le pourcentage cumulé d'acétate de nomégestrol en fonction du temps et la répartition de l'acétate de nomegestrol au niveau des structures cutanées.

Tableau 11

10

Temps en h	Cumulé en %					
	GELS	SOLUTIONS FILMOGENES				
	G32-104	G36-261	G36-263	G36-259	G36-266	G36-277
	8% PG 3% Trans 0,5% C1382	8% PG 10% Aqoat	8 % PG 10% Eudr	8 % PG 5% Koll	8% PG 3% Solk 5% Koll	8% PG 3% TPGS 5% Koll
0	0	0	0	0	0	0
2	0,062	0,088	0,092	0,077	0,067	0,064
4	0,123	0,153	0,152	0,14	0,116	0,112
6	0,185	0,206	0,197	0,203	0,165	0,153
8	0,252	0,251	0,239	0,269	0,211	0,193
10	0,342	0,3	0,289	0,349	0,269	0,242
24	0,799	0,487	0,515	0,699	0,539	0,474
Epiderme	8,24	5,69	2,78	9,14	6,41	4,43
Derme	5,56	1,93	2,26	4,58	3,2	4,76
Lavage	72,18	97,96	98,85	94,33	91,37	95,24

Le tableau 11 est illustré par les figures 6 et 7.

- 15 La figure 6 représente l'influence de l'agent promoteur d'absorption et de l'agent filmogène sur le passage percutané du film systémique d'acétate de nomégestrol.

Les symboles ■, ◆, ◇, ●, ▲ et ★ de la figure 6 représentent :

20







■	G32-104 (3%Tr) -Réf.-	◇	G36-261 (10%Aqoat)
◆	G36-259 (5%Koll)	●	G36-266 (3% Solk/5%Koll)
	▲		G36-263 (10%Eudrag)
	★		G36-277 (3%TPGS/5%Koll)







Les quantités de principe actif ayant diffusé à partir de ces formes sont toutes inférieures aux quantités obtenues par application du gel G32-104 non filmogène, quel que soit le polymère considéré.

On constate que la solution ne contenant que du Kollidon® est celle qui donne la diffusion la plus proche de celle du gel de référence. Les deux autres polymères conduisent à des diffusions proches entre elles.

Les solutions associant le Kollidon® et un agent promoteur, comme le Solkétal ou la vitamine E TPGS, donnent des diffusions de principe actif inférieures par rapport à la solution G36-259 sans promoteur.

La figure 7 représente la distribution de l'acétate de nomegestrol au niveau des structures cutanées.

Les symboles  ,  ,  ,  ,  et  de la figure 7 représentent :

	G32-104 (3%Tr) -Réf.-		G36-261 (10%Acoat)
	G36-259 (5%Kol)		G36-266 (3% Solk/5%Kol)
			G36-263 (10%Eudrag)
			G36-277 (3%TPGS/5%Kol)

On constate que la meilleure répartition est pour le Kollidon®. Elle est équivalente à celle constatée pour le gel de référence. Les résultats obtenus pour les solutions d'Acoat® et d'Eudragit® restent bas.

Les résultats de diffusion obtenus avec les solutions filmantes sont légèrement meilleurs que ceux obtenus avec le gel à 0,11 % d'acétate de nomegestrol (cf. tableau 1, exemple I). Cependant, il faut noter qu'en ce qui concerne l'Eudragit® et l'Acoat®, les solutions réalisées ne contiennent que du propylèneglycol, sans autre agent promoteur, contrairement au gel de référence.

#### Conclusion :

Une composition hormonale topique à effet systémique selon la présente invention sera par exemple une composition sous forme de solution filmogène contenant :

- 0,4 % d'acétate de nomegestrol
- 8 % de propylèneglycol
- 5 % de Kollidon 90®

- 43,35 % d'éthanol 95°
- 0,05 % d'EDTA et qsp 100% d'eau déminéralisée.

### 3 / Etude des formulations sous forme de gels filmogènes ou films gélifiés

5

Les trois gels filmogènes étudiés sont dénommés « G36-260, G36-262 et G36-267 » et leurs formulations sont présentées dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12

<i>FORMES</i>	<i>GELS filmogènes</i>		
Références	G36-260	G36-262	G36-267
Formulations en %			
Nomégestrol Acetate	0,4	0,4	0,4
Propylèneglycol	8	8	8
Transcutol®	/	/	/
Solkétal	/	/	/
Vit E TPGS	/	/	/
HPMC 60SH4000	/	/	1
Carbopol 1382®	/	/	/
Carbopol 980®	0,5	0,75	/
EDTA	0,05	0,05	0,05
TEA	0,1	0,9	0,4
Kollidon 90®	5	/	/
Aquat AS-LF®	/	10	/
Eudragit L30D55®	/	/	10
Phtalate de diéthyle	/	3	2
Ethanol 95	43	40	40
Eau déminéralisée	42,95	36,9	38,15
pH solution à 1 %	6,36	6,2	6,17
Viscosité mPa.s	1750	1050	1150
Titre AcN(%)	0,41	0,405	0,40

10

La principale différence dans la composition de ces gels filmogènes réside dans le choix de l'agent gélifiant et de l'agent filmogène.

Ces essais ont été réalisés pour les gels filmogènes en comparaison avec les gels G32-104 et G37-113 comme référence.

15

Le tableau 13 ci-dessous représente le pourcentage cumulé d'acétate de nomégestrol en fonction du temps et la répartition de l'acétate de nomégestrol au niveau des structures cutanées.

Temps en h	% Cumulé				
	GEL		GEL FILMOGENE		
	G32-104	G37-113	G36-260	G36-262	G36-267
	8% PG 3% Trans 0,5% C1382	8% PG 3% Trans 0,6% C980	8% PG 5% Kollidon 0,5% C980	8 % PG 10% aqoat 0,75% C980	8 % PG 10% Eudr 1% HPMC
0	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
2	0,058	0,024	0,121	0,251	0,251
4	0,135	0,088	0,206	0,414	0,392
6	0,227	0,137	0,278	0,533	0,506
8	0,329	0,190	0,334	0,626	0,590
10	0,402	0,239	0,379	0,694	0,650
24	1,117	0,575	0,598	0,994	0,913
Epiderme	14,82	10,05	11,42	16,36	11,21
Derme	6,97	4,33	4,81	1,53	1,39
Lavage	61,15	67,63	65,83	72,35	90,42

Le tableau 13 est illustré par les figures 8 et 9.

La figure 8 représente l'influence de l'agent filmogène sur le passage percutané du gel filmogène systémique d'acétate de nomégestrol.

5

Les symboles ★, □, ◆, ◇ et ▲ de la figure 8 représentent :

★ G32-104 (C1382)	◆ G36-260 (Kol/C980)	▲ G36-262 (aq/C980)
□ G36-267 (Eud/HPMC)	◇ G37-113 (C980)	

10

Si l'on considère l'ensemble des polymères, la diffusion de l'acétate de nomégestrol à partir des gels filmogènes d'Aqoat® et d'Eudragit® est meilleure que pour le gel G32-104 « référence » jusqu'à 10 heures. Au-delà, la tendance s'inverse légèrement. Si l'on considère le gel 113 non filmogène, contenant un carbopol® différent du gel G32-104, les résultats obtenus pour tous les gels filmogènes sont meilleurs, quel que soit le polymère considéré.

15






On note que la diffusion du principe actif est similaire pour l'Aqoat® et l'Eudragit®.

En revanche, elle est très nettement plus basse pour le Kollidon®.

La figure 9 représente la localisation du principe actif au niveau des structures cutanées.

20

Les symboles , , , ,  de la figure 9 représentent :

 G32-104 (C1382)	 G36-260 (Kol/C980)	 G36-262 (aq/C980)
 G36-267 (Eud/HPMC)	 G37-113 (C980)	

On observe que la localisation est variable d'un polymère à l'autre : par rapport au gel G32-104 de référence, la distribution au niveau de l'épiderme est semblable pour l'Acoat®, et plus basse pour le Kollidon® et l'Eudragit®. La distribution au niveau du derme est plus basse pour l'Acoat® et l'Eudragit®, et plus élevée pour le Kollidon®.

5

#### Conclusion :

Des exemples de compositions hormonales topiques à effet systémique selon l'invention seront par exemple des compositions sous forme de gel filmogène contenant :

- 10        - 0,4 % d'acétate de nomégestrol  
          - 8 % de propylèneglycol  
          - 0,75 % de Carbopol 980®  
          - 10 % d'Acoat AS-LF®  
          - 40 % d'éthanol 95°  
15        - 3 % de phtalate de diéthyle, 0,05 % d'EDTA, 0,9 % de TEA et qsp 100% d'eau  
          deminéralisée,

ou, des compositions sous forme de gel filmogène contenant :

- 20        - 0,4 % d'acétate de nomégestrol  
          - 8 % de propylèneglycol  
          - 1 % de HPMC 60 SH 4000  
          - 10 % d'Eudragit L 30 D 55®  
          - 40 % d'éthanol 95°  
25        - 2 % de phtalate de diéthyle, 0,05 % d'EDTA, 0,4 % de TEA et qsp 100% d'eau  
          deminéralisée.

#### **4 / Comparaison entre des solutions filmogènes et gels filmogènes**

- 30    Le tableau 14 ci-dessous représente le pourcentage cumulé d'acétate de nomégestrol en fonction du temps, et la répartition de l'acétate de nomegestrol au niveau des structures cutanées.

Temps en h	% cumulé					
	SOLUTIONS FILMOGENES			GELS FILMOGENES		
	G36-259	G36-261	G36-263	G36-260	G36-262	G36-267
	8% PG 5 % Koll	8% PG 10% Aqoat	8 % PG 10% Eudr	8 % PG 5% Koll 0,5%C980	8% PG 10%Aqoat 0,75%C980	8% PG 10%Eudr 1%HPMC
0	0	0	0	0	0	0
2	0,077	0,088	0,092	0,121	0,251	0,251
4	0,14	0,153	0,152	0,206	0,414	0,392
6	0,203	0,206	0,197	0,276	0,533	0,506
8	0,269	0,251	0,239	0,334	0,626	0,59
10	0,349	0,3	0,289	0,379	0,694	0,65
24	0,699	0,487	0,515	0,598	0,994	0,913
Epiderme	9,14	5,69	2,78	11,42	16,36	11,21
Derme	4,58	1,93	2,26	4,81	1,53	1,39
Lavage	94,33	97,96	98,85	65,83	72,35	90,42

Le tableau 14 est illustré par les figures 10 et 11.

La figure 10 permet la comparaison des solutions filmogènes et des gels filmogènes d'acétate de  
5 noméggestrol à effets systémiques.

Les symboles ■, □, ◆, ◇, ▲ et △ de la figure 10 représentent :

<u>Solutions filmogènes</u>		
■ G36-259 (5% Kollidon)	◆ G36-261 (10 % Aqoat)	▲ G36-263 (10 % Eudrag)
<u>Gels filmogènes</u>		
□ G36-260 (5% Kol/C980)	◇ G36-262 (10%Aqoat/C980)	△ G36-267 (10 % Eudr/HPMC)

10 La figure 11 représente la répartition du principe actif au niveau des structures cutanées.

Les symboles ■, ▨, ▩ (colonne 2, fig. 11), ▪, ▫ (colonne 3, fig. 11) et  
▬ (dernière colonne) de la figure 11 représentent :

■ G36-259 (5% Kollidon)	▨ G36-261 (10 % Aqoat)	▩ G36-263 (10 % Eudrag)
▪ G36-260 (5% Kol/C980)	▫ G36-262 (10%Aqoat/C980)	▬ G36-267 (10 % Eudr/HPMC)

15

La figure 12 compare les flux de diffusion d'acétate de nomeggestrol avec des compositions sous  
forme de gel filmogène et avec des compositions sous forme de solution filmogène.

Les symboles de la figure 12 ont la même signification que ceux de la figure 10.

Contrairement à la figure 5 (flux de diffusion avec des compositions sous forme de gel), la cinétique de diffusion n'est pas une cinétique de diffusion constante, mais présente très rapidement (au bout de 2 heures) une diffusion maximale qui ensuite décroît assez rapidement. Ceci est particulièrement vrai pour les gels filmogènes G36-262 et G36-267. Ainsi, on distinguera  
5 deux types de flux : des flux à diffusion plus ou moins constante, et d'autres présentant très rapidement un pic de diffusion maximum.

Ainsi, les gels filmogènes sont mieux adaptés qu'une solution filmogène pour l'optimisation du partage percutané de l'acétate de nomégestrol. Plus particulièrement, la seule présence d'un agent  
10 filmogène de nature cellulosique (Aquat®, G36-262) ou acrylique (Eudragit®, G36-267) dans un gel filmogène permet d'obtenir une bonne diffusion du principe actif. La pellicule formée, dans les deux cas, est à la fois plus résistante, cohésive, et semble permettre la libération du principe actif.

Dès lors, on peut envisager d'associer en outre aux compositions hormonales topiques à effet  
15 systémique sous forme de gel filmogène, 3 % de Solkétal afin d'obtenir une synergie d'action et améliorer encore la diffusion de l'acétate de nomégestrol.

#### 4 / Conclusion

20 Les solutions filmogènes ou solutions filmantes ne permettent en général que des diffusions de principe actif inférieures à celles obtenues pour le gel de référence (G32-104).

En revanche, les gels filmogènes d'Aquat® (G36-262) et d'Eudragit® (G36-267) permettent d'obtenir des diffusions intéressantes de principe actif, si l'on considère les formulations réalisées ne renfermant aucun agent promoteur d'absorption.

25

Le Solkétal est un agent promoteur d'absorption qui semble actif sur la diffusion de l'acétate de nomégestrol à travers la peau ; en effet, en système hydroalcoolique et en association avec le propylèneglycol dans les proportions (3:8), il permet d'améliorer sensiblement sa solubilité dans le véhicule et son passage percutané à travers la peau.

30 Ainsi, un exemple particulièrement approprié d'une composition hormonale topique à effet systémique selon l'invention est une composition qui se trouve sous forme de gel ou de gel filmogène et qui renferme dans un mélange hydroalcoolique 8 % de propylèneglycol et -3 % d'isopropylidène glycérol.



**• EXEMPLE IV****Essais cliniques préliminaires**

Dans ces exemples, les essais cliniques ont été effectués sur les femmes avec le gel contenant 0,11 % d'acétate de nomegestrol, dont la formulation est donnée dans le tableau 1 de l'exemple I.

5

**1/ Exemple clinique n° 1**

Vingt-quatre femmes, volontaires, en bonne santé et en période d'activité ovarienne, âgées en moyenne de 23,5 ans ont été traitées pendant 15 jours consécutifs par 4 mg d'acétate de nomegestrol dans un gel appliqué chaque jour sur les deux seins.

10

Des prélèvements sanguins répétés ont été faits dans les heures suivant la première et la dernière administration, ainsi qu'à 9 reprises (6 fois avant l'application du gel et 3 fois 3 heures après), entre le 2<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour de traitement. L'acétate de nomegestrol a été dosé dans le plasma de ces échantillons par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

15

Dès le premier jour de traitement, l'acétate de nomegestrol a pu être dosé chez tous les sujets. La concentration maximale a été évaluée à  $0,25 \pm 0,027$  ng/ml et l'aire sous la courbe de 0 à 48 heures, de  $6,08 \pm 0,775$  ng/ml par h, les taux moyens s'établissant en plateau entre 0,10 et 0,17 ng/ml.

20

Après la dernière administration, la concentration maximale était de  $0,65 \pm 0,073$  ng/ml et l'aire sous la courbe de 0 à 48 heures de  $18,43 \pm 2,091$  ng/ml par h, l'acétate de nomegestrol étant encore détecté dans le plasma 72 heures après la dernière application (taux à  $0,19 \pm 0,027$  ng/ml).

25 L'état d'équilibre est obtenu après le 3<sup>e</sup> jour de traitement. On observe alors des taux moyens restant en plateau et oscillant peu, entre 0,42 et 0,65 ng/ml.

**2/ Exemple clinique n° 2**

30 Six femmes ménopausées, âgées de 56 à 66 ans et sans traitement hormonal substitutif depuis 2 mois ont été suivies pendant 2 cycles consécutifs de 25 jours, séparés par une fenêtre thérapeutique de 6 jours.

Durant chaque jour, elles ont reçu un comprimé d'estradiol oral par jour et, pendant les 15 jours du second cycle, 4 mg d'acétate de nomegestrol appliqués sous forme d'un gel sur la peau

abdominale. A la fin de chaque cycle, l'acétate de nomégestrol a été dosé dans le plasma, la survenue des hémorragies génitales a été notée et une biopsie de l'endomètre a été réalisée.

5 Contrairement à ce que l'on a observé au cours du premier cycle (estradiol seul), lors du second cycle, l'administration du gel d'acétate de nomégestrol a permis de constater que le progestatif était détectable dans le plasma à des taux compris entre 0,39 et 0,76 ng/ml (0,62 ng/ml en moyenne) et que ces taux ont été suffisants pour entraîner une transformation sécrétoire de l'endomètre et obtenir une hémorragie génitale, en moyenne 5 jours après la fin du second cycle.

10 3/ Exemple clinique n° 3

Cent treize femmes non ménopausées et souffrant de douleurs mammaires depuis plus de 3 mois et durant au moins 7 jours par cycle ont été traitées pendant une durée moyenne de 130 jours par 4 mg d'acétate de nomégestrol appliqués chaque jour, les 15 derniers jours du cycle menstruel, sous forme d'un gel sur les deux seins.

15

L'efficacité a été jugée après 3 mois et en fin de traitement grâce à une échelle visuelle analogique permettant de quantifier la douleur mammaire.

20 Cette évaluation a permis de constater que le gel d'acétate de nomégestrol diminuait de façon statistiquement significative l'intensité et la durée dans le cycle de la douleur mammaire, et ceci dès le 3e mois de traitement. Après 6 cycles de traitement, l'intensité avait diminué de 48 % et la durée de 41 %.

25 Au cours de cette étude, 55 femmes ont bénéficié d'un dosage de l'acétate de nomégestrol dans le sang, ce qui a permis d'observer des valeurs de  $0,44 \pm 0,30$  (m  $\pm$  sd) ng/ml.

## REVENDICATIONS

1. Composition hormonale topique à effet systémique pour la correction des carences en progestérone chez la femme non ménopausée et pour une substitution hormonale chez la femme ménopausée, caractérisée en ce qu'elle comprend :
  - à titre de principe actif, un progestatif dérivé de la 19-nor progestérone,
  - un véhicule permettant le passage systémique dudit principe actif choisi dans le groupe constitué par un agent solubilisant, un agent promoteur d'absorption, un agent filmogène, un agent gélifiant ou leurs mélanges,en association ou en mélange avec des excipients appropriés pour la réalisation d'une forme pharmaceutique gélifiée et/ou filmogène.
2. Composition hormonale topique à effet systémique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le progestatif dérivé de la 19-nor progestérone est le nomégestrol et/ou un de ses esters ou éthers.
3. Composition hormonale topique à effet systémique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que le progestatif dérivé de la 19-nor progestérone est l'acétate de nomégestrol.
4. Composition hormonale topique à effet systémique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la quantité de nomégestrol ou d'un de ses esters ou éthers varie de 0,05 à 1% en poids de la composition totale.
5. Composition hormonale topique à effet systémique selon la revendication 4, caractérisée en ce que la quantité de nomegestrol ou d'un de ses esters ou éthers est de 0,4 % en poids de la composition totale.
6. Composition hormonale topique à effet systémique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'agent solubilisant est choisi dans le groupe constitué par l'eau, les alcools, le propylèneglycol, un glycéride en C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> polyoxyéthyléné glycosylé ou leurs mélanges.
7. Composition hormonale topique à effet systémique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'agent solubilisant est un mélange ternaire éthanol à 95° / eau /

propylèneglycol, dans lequel le pourcentage d'éthanol à 95° varie de 30 à 50 %, celui d'eau de 30 à 60 % et celui de propylèneglycol de 2 à 20 % .

8. Composition hormonale topique à effet systémique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'agent solubilisant est un mélange quaternaire éthanol à 95° / eau / Labrasol® / propylèneglycol, dans lequel le pourcentage d'éthanol à 95° varie de 30 à 50 %, celui d'eau de 30 à 60 %, celui de Labrasol® de 3 à 7 % et celui de propylèneglycol de 2 à 20 %.
9. Composition hormonale topique à effet systémique selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'agent promoteur d'absorption est choisi dans le groupe constitué par l'isopropylidèneglycérol, l'  $\alpha$ -tocophéryl polyéthylèneglycol 1 000 succinate et l'éther monoéthylique du diéthylène glycol.
10. Composition hormonale topique à effet systémique selon la revendication 9, caractérisée en ce que l'agent promoteur d'absorption est l'isopropylidèneglycérol.
11. Composition hormonale topique à effet systémique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que l'agent gélifiant est choisi dans le groupe constitué par les dérivés cellulosiques et les dérivés acryliques.
12. Composition hormonale topique à effet systémique selon la revendication 11, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique est l'hydroxypropylméthylcellulose.
13. Composition hormonale topique à effet systémique selon la revendication 11, caractérisée en ce que le dérivé acrylique est un carbomère.
14. Composition hormonale topique à effet systémique selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que l'agent filmogène est choisi dans le groupe constitué par les dérivés cellulosiques, les dérivés méthacryliques et les dérivés de la polyvinylpyrrolidone.
15. Composition hormonale topique à effet systémique selon la revendication 14, caractérisée en ce que le dérivé cellulosique est l'acétate succinate d'hydroxypropylméthylcellulose.

16. Composition hormonale topique à effet systémique selon la revendication 14, caractérisée en ce que le dérivé méthacrylique est une dispersion aqueuse d'un copolymère anionique d'acide méthacrylique et d'éthyle acrylate.
- 5 17. Composition hormonale topique selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle se trouve sous forme de gel ou de gel filmogène et en ce qu'elle renferme dans un mélange hydroalcoolique 8 % de propylèneglycol et 3 % d'isopropylidène glycérol.

1/6

Figure 1

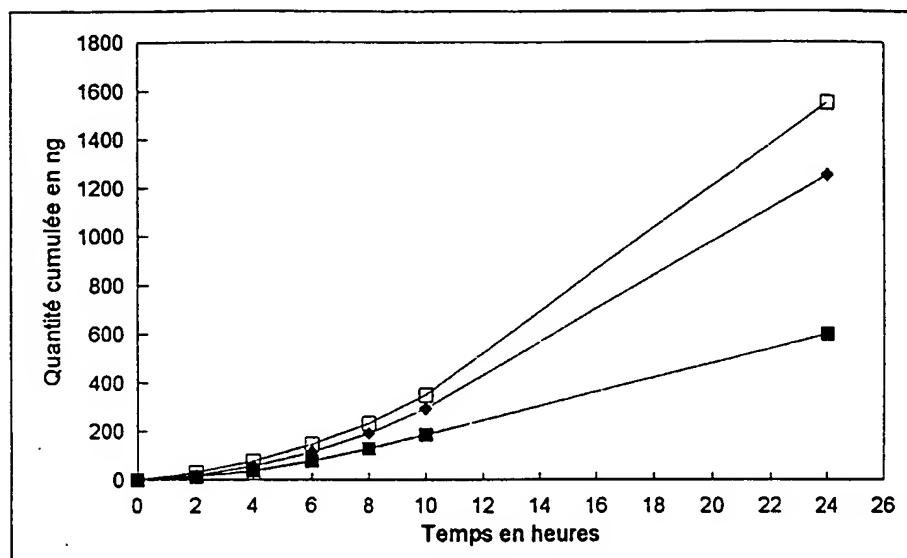
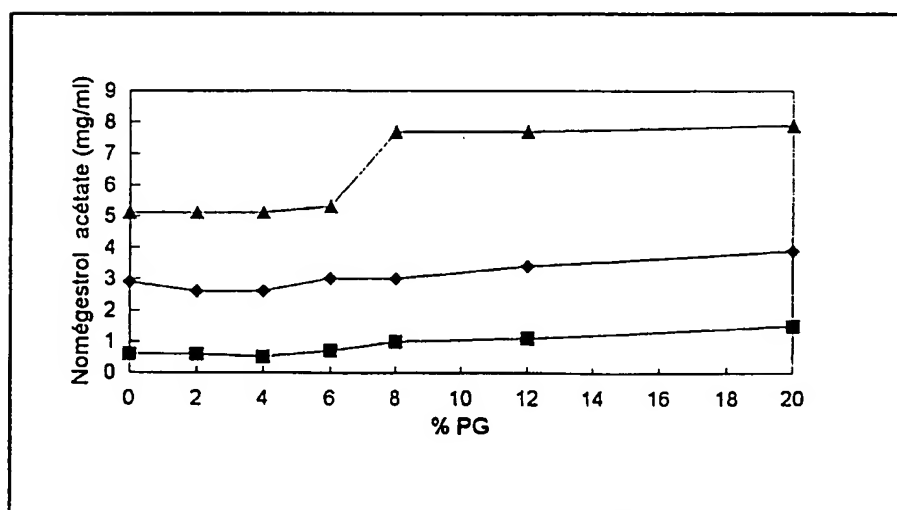


Figure 2



2/6

Figure 3

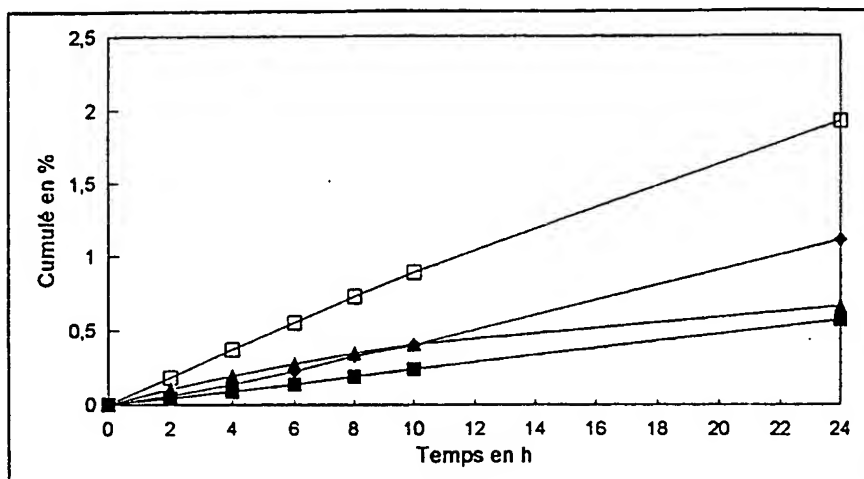
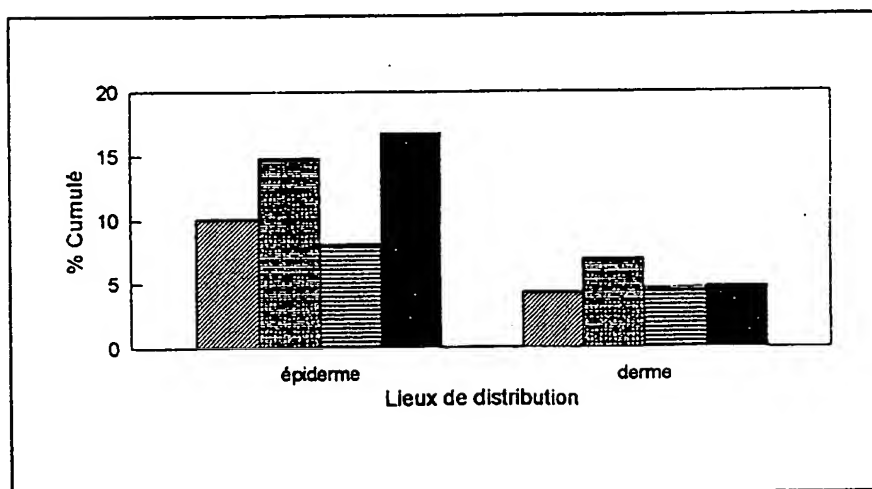


Figure 4



3/6

Figure 5

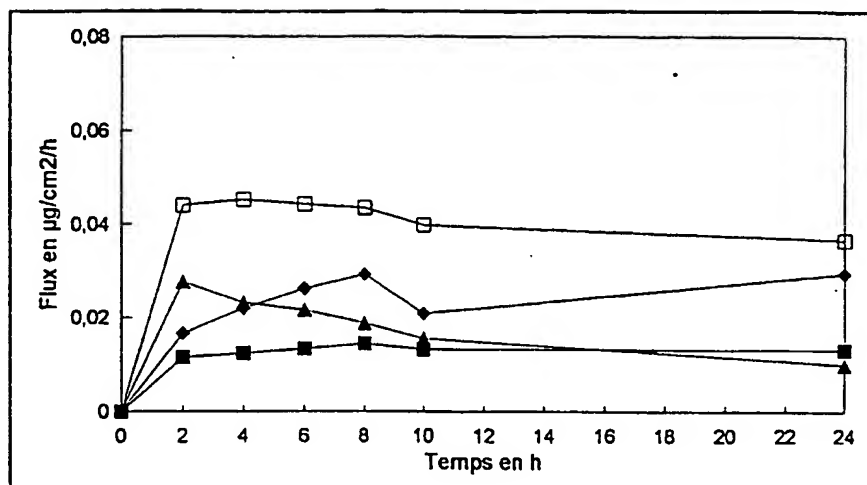
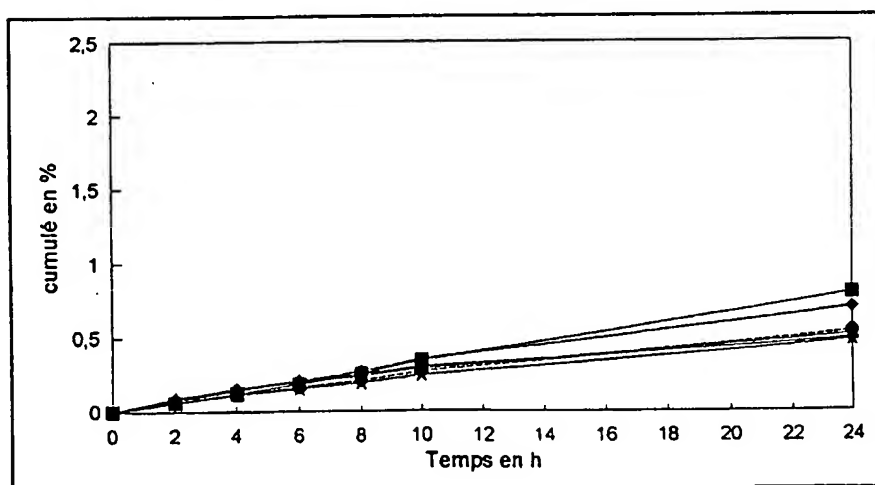


Figure 6





4/6

Figure 7

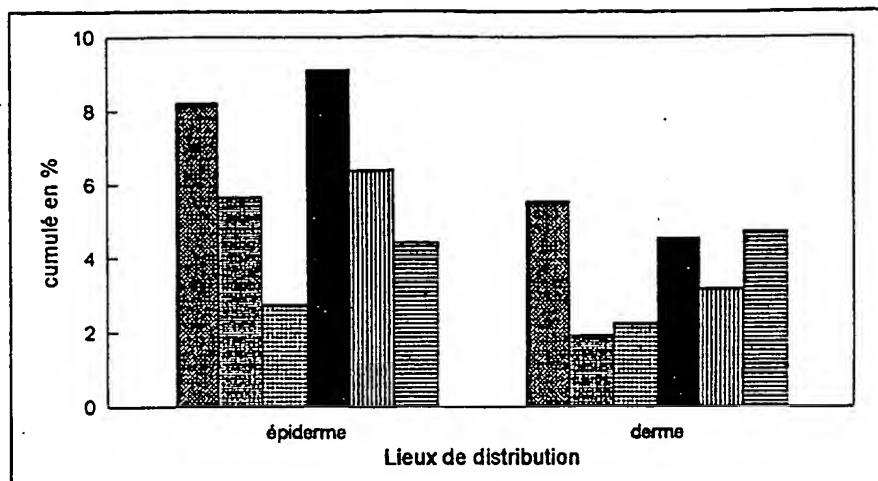
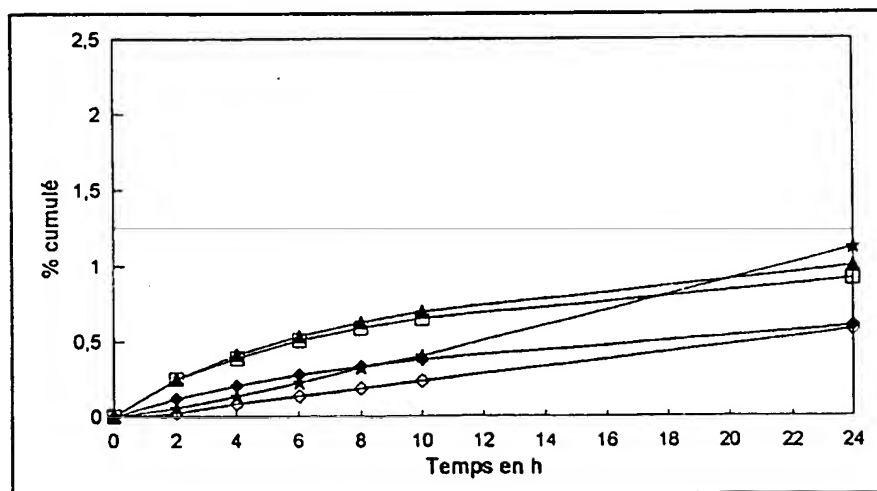


Figure 8



5/6

Figure 9

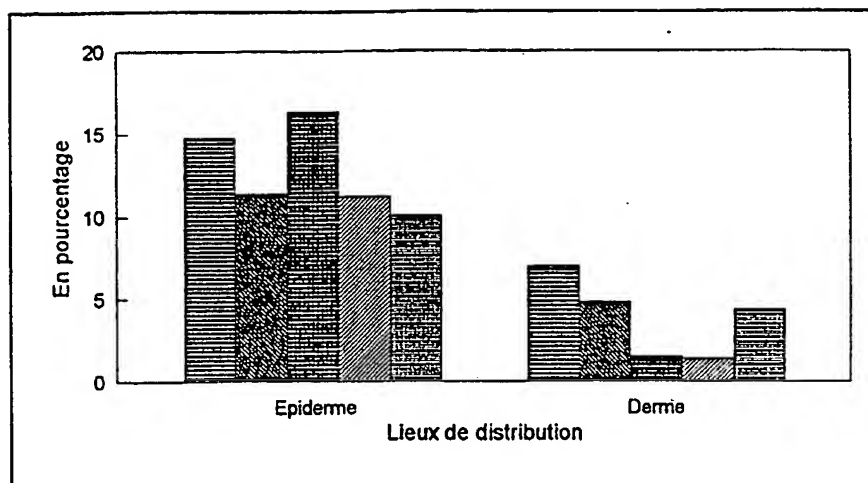
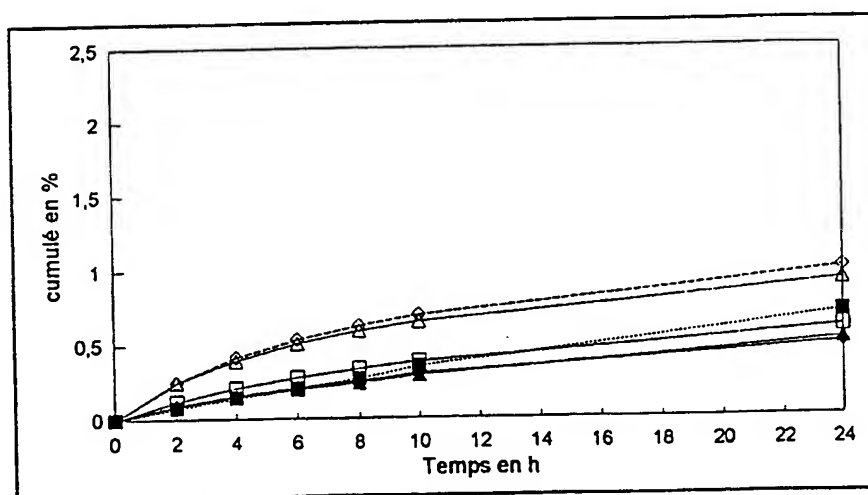


Figure 10



6/6

Figure 11

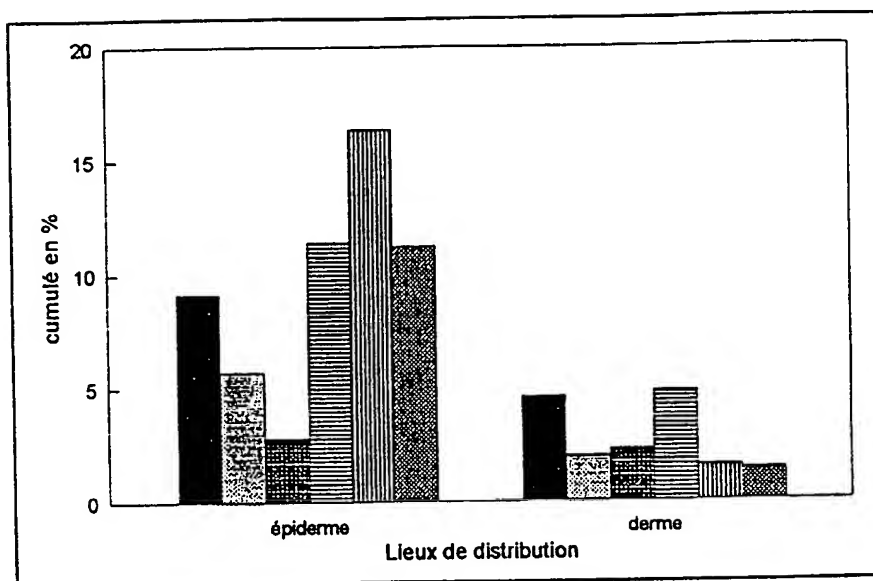
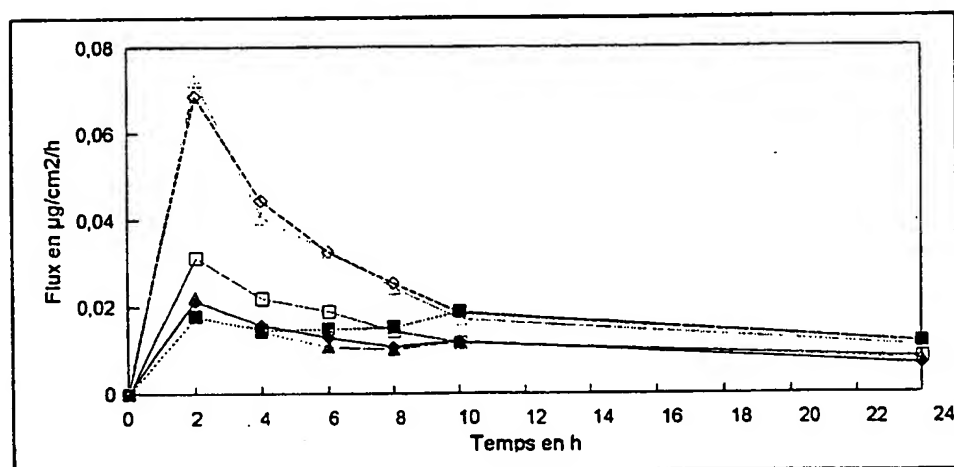


Figure 12



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. .donal Application No

PCT/FR 99/00680

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/06 A61K9/70 A61K31/57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 785 211 A (THERAMEX) 23 July 1997 see page 6, line 50 - page 7, line 3 see page 18; examples 21,22 see claims 1,14 ---	1,6,9,14
X	EP 0 785 212 A (THERAMEX) 23 July 1997 see page 5, line 57 - page 6, line 6 see page 16; examples 17,18 see claims 1,12 ---	1,6,9,14
A	WO 94 06437 A (THERAMEX ; LANQUETIN MICHEL (FR); THOMAS JEAN LOUIS (FR); PARIS JAC) 31 March 1994 see page 1, line 3 - page 2, line 17 see claims 1,6,7 --- -/--	2-5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 July 1999

Date of mailing of the international search report

08/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

La Gaetana, R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/00680

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 92 08730 A (THERAMEX) 29 May 1992  see page 12-13; examples 5-9  see page 20, line 5-7  see page 22; example 22  see claim 26</p> <p>-----</p>	1-3,6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00680

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0785211 A	23-07-1997	AU 1594697 A WO 9727209 A	20-08-1997 31-07-1997
EP 0785212 A	23-07-1997	AU 1595597 A CA 2243504 A CN 1209811 A CZ 9802307 A WO 9727210 A EP 0886645 A NO 983356 A NZ 330954 A PL 327998 A	20-08-1997 31-07-1997 03-03-1999 11-11-1998 31-07-1997 30-12-1998 21-07-1998 28-10-1998 04-01-1999
WO 9406437 A	31-03-1994	FR 2695826 A AP 497 A AU 683423 B AU 4822993 A BG 98776 A BR 9305642 A CN 1094284 A CZ 9401164 A EP 0613372 A FI 942272 A HU 67044 A IL 107039 A JP 8506318 T NO 941900 A OA 9924 A PL 176120 B SK 54694 A US 5565443 A ZA 9306964 A	25-03-1994 28-05-1996 13-11-1997 12-04-1994 28-02-1995 09-01-1996 02-11-1994 15-03-1995 07-09-1994 16-05-1994 30-01-1995 26-01-1999 09-07-1996 24-05-1994 15-09-1994 30-04-1999 05-10-1994 15-10-1996 14-04-1994
WO 9208730 A	29-05-1992	FR 2668945 A AT 126806 T CA 2073760 A DE 69112379 D DE 69112379 T DK 510167 T EP 0510167 A ES 2079172 T FI 923188 A GR 3018117 T HU 212780 B JP 5503305 T LV 11183 A LV 11183 B US 5266712 A	15-05-1992 15-09-1995 13-05-1992 28-09-1995 28-03-1996 02-01-1996 28-10-1992 01-01-1996 10-07-1992 29-02-1996 28-11-1996 03-06-1993 20-04-1996 20-10-1996 30-11-1993

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. .de Internationale No

PCT/FR 99/00680

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 A61K9/06 A61K9/70 A61K31/57		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 785 211 A (THERAMEX) 23 juillet 1997 voir page 6, ligne 50 - page 7, ligne 3 voir page 18; exemples 21,22 voir revendications 1,14 ---	1,6,9,14
X	EP 0 785 212 A (THERAMEX) 23 juillet 1997 voir page 5, ligne 57 - page 6, ligne 6 voir page 16; exemples 17,18 voir revendications 1,12 ---	1,6,9,14
A	WO 94 06437 A (THERAMEX ; LANQUETIN MICHEL (FR); THOMAS JEAN LOUIS (FR); PARIS JAC) 31 mars 1994 voir page 1, ligne 3 - page 2, ligne 17 voir revendications 1,6,7 --- -/--	2-5
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  1 juillet 1999		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  08/07/1999
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  La Gaetana, R

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le internationale No  
PCT/FR 99/00680

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 92 08730 A (THERAMEX) 29 mai 1992  voir page 12-13; exemples 5-9  voir page 20, ligne 5-7  voir page 22; exemple 22  voir revendication 26  -----</p>	1-3,6



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. .de Internationale No

PCT/FR 99/00680

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0785211	A	23-07-1997	AU 1594697 A WO 9727209 A	20-08-1997 31-07-1997
EP 0785212	A	23-07-1997	AU 1595597 A CA 2243504 A CN 1209811 A CZ 9802307 A WO 9727210 A EP 0886645 A NO 983356 A NZ 330954 A PL 327998 A	20-08-1997 31-07-1997 03-03-1999 11-11-1998 31-07-1997 30-12-1998 21-07-1998 28-10-1998 04-01-1999
WO 9406437	A	31-03-1994	FR 2695826 A AP 497 A AU 683423 B AU 4822993 A BG 98776 A BR 9305642 A CN 1094284 A CZ 9401164 A EP 0613372 A FI 942272 A HU 67044 A IL 107039 A JP 8506318 T NO 941900 A OA 9924 A PL 176120 B SK 54694 A US 5565443 A ZA 9306964 A	25-03-1994 28-05-1996 13-11-1997 12-04-1994 28-02-1995 09-01-1996 02-11-1994 15-03-1995 07-09-1994 16-05-1994 30-01-1995 26-01-1999 09-07-1996 24-05-1994 15-09-1994 30-04-1999 05-10-1994 15-10-1996 14-04-1994
WO 9208730	A	29-05-1992	FR 2668945 A AT 126806 T CA 2073760 A DE 69112379 D DE 69112379 T DK 510167 T EP 0510167 A ES 2079172 T FI 923188 A GR 3018117 T HU 212780 B JP 5503305 T LV 11183 A LV 11183 B US 5266712 A	15-05-1992 15-09-1995 13-05-1992 28-09-1995 28-03-1996 02-01-1996 28-10-1992 01-01-1996 10-07-1992 29-02-1996 28-11-1996 03-06-1993 20-04-1996 20-10-1996 30-11-1993

<b>THOMSON</b>					
<b>DELPHION</b>					
		<b>RESEARCH</b>		<b>PRODUCTS</b>	
<a href="#">Log Out</a>	<a href="#">Work Files</a>	<a href="#">Saved Searches</a>	<a href="#">My Account</a>	<a href="#">Products</a>	Search: <a href="#">Quick/Number</a> <a href="#">Boolean</a> <a href="#">Advanced</a> <a href="#">Derwent</a>

## The Delphion Integrated View

Get Now: [PDF](#) | [More choices...](#)Tools: Add to Work File: [Create new Work](#)View: [Expand Details](#) | [INPADOC](#) | Jump to: [Top](#)Go to: [Derwent](#) [Email](#)

Title: **WO9948477A1: TOPICAL HORMONAL COMPOSITION WITH SYSTEMIC EFFECT** [\[French\]](#)

Derwent Title: Topical hormonal compositions in gel or film form containing 19-norprogesterone derivative for systemic delivery, used e.g. for hormone replacement therapy [\[Derwent Record\]](#)

Country: **WO** World Intellectual Property Organization (WIPO)

Kind: **A1** Publ. of the Int. Appl. with Int. search report

Inventor: **LANQUETIN, Michel**; Chemin Soanes, Quartier de l'Adrech - Laghet, F-06340 La Trinité, France  
**PARIS, Jacques**; Bâtiment E, Porte 1, Le Clos de Cimiez, 31, avenue Cap de Croix, F-06100 Nice, France  
**THOMAS, Jean-Louis**; 16, rue Gabriel Peri, F-94220 Charenton le Pont, France

Assignee: **LABORATOIRE THERAMEX**, 6, avenue Prince-Héréditaire-Albert, MC-98000 Monaco, Monaco  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

Published / Filed: **1999-09-30 / 1999-03-23**

Application Number: **WO1999FR0000680**

IPC Code: **A61K 9/06; A61K 9/70; A61K 31/57;**

ECLA Code: **A61K9/70D; A61K31/57;**

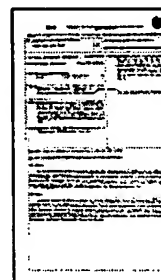
Priority Number: **1998-03- FR1998000003533**

Abstract: The invention concerns the field of therapeutic chemistry and more particularly the production of novel galenic forms designed to be applied on the skin. More specifically, it concerns a topical hormonal composition with systemic effect to remedy progesterone deficiency in the pre-menopausal woman and as hormonal substitute for the post-menopausal woman. The invention is characterised in that it comprises, as active principle, a gestagenic derived from 19-nor progesterone, a carrier for systemic passage of said active principle selected from the group consisting of a solubilizing agent, an agent promoting absorption, a film-forming agent, a gelling agent or their mixtures, associated or mixed with appropriate carriers for producing a gelled and/or film-forming pharmaceutical form. [\[French\]](#)

Attorney, Agent or Firm: **BURTIN, Jean-François ;**

[INPADOC Legal Status:](#) [Show legal status actions](#)

Get Now: [Family Legal Status Report](#)



Family: [Show 21 known family members](#)

Description: [Expand full description](#)

**± COMPOSITION HORMONALE TOPIQUE A EFFET SYSTEMIQUE**

First Claim: [Show all claims](#) 1.Composition hormonale topique à effet systémique pour la correction des carences en progestérone chez la femme non ménopausée et pour une substitution hormonale chez la femme ménopausée, caractérisée en ce qu'elle comprend: - à titre de principe actif un progestatif dérivé de la 19-nor progestérone, - un véhicule permettant le passage systémique dudit principe actif choisi dans le groupe constitué par un agent solubilisant, un agent promoteur d'absorption, un agent filmogène, un agent gélifiant ou leurs mélanges, en association ou en mélange avec des excipients appropriés pour la réalisation d'une forme pharmaceutique gélifiée et/ou filmogène. Composition hormonale topique à effet systémique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le progestatif dérivé de la 19-nor progestérone est le nornégestrol et/ou un de ses esters ou éthers. †

Forward References:

Go to Result Set: Forward references (1)

PDF	Patent	Pub.Date	Inventor	Assignee	Title
<input checked="" type="checkbox"/>	DE10146541A1	2003-04-17	Franke, Christian	Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH	Arzneimittel auf Gestagenen zur Anwendung

Other Abstract Info:

None



[Nominate this for the Gall](#)



† Copyright © Univentio 2001-2003.

© 1997-2004 Thomson Research Subscriptions | Privacy Policy | Terms & Conditions | Site Map | Contact Us | †